Münster i/W. 1934. No 177 Med Diss.

Aus der akademischen Kinderklinik
der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. Eckstein.

Untersuchungen über die Kreatinkörperausscheidung im Kindesalter.

*

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae
durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster
in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie
in Düsseldorf

vorgelegt von

Wilhelm Ohm
aus Düsseldorf.

1-9-3-4

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: Schmidt
Rektor der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.

gez.: Esch
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster

gez.: Paffrath
1. Berichterstatter.

gez.: Vogt
2. Berichterstatter.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meiner lieben Mutter
und dem Andenken meines Vaters
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0067

Seit dem Nachweis des Kreatinins im Urin durch Pettenkofer (1844) bemühte man sich immer wieder, die Herkunft dieser Substanz sowie die Bedingungen ihres Entstehens im Organismus zu ergründen. Die Schwierigkeiten der Methodik wurden erst im Jahre 1904 durch die kolorimetrische Methode Folins zur quantitativen Bestimmung des Kreatinins bis zu einem gewissen Grade beseitigt. Diese neue Methode ebnete den Weg für die genauere Erforschung des Kreatinins; sie zeigte aber auch gleichzeitig, wie unzuverlässig die Ergebnisse der früheren Untersuchungen waren.

Schon Liebig nahm an, daß das **Kreatin die Muttersubstanz des Kreatinins** sei. Bestätigt wurde diese Annahme durch die Untersuchungen von van Hoogenhuyze u. Verploegh, welche nach peroraler Gabe von 2 g Kreatin im Urin einen Teil desselben als Kreatin, einen anderen als Kreatinin wiederfinden konnten. Wenn auch Folin und Klercker und in Uebereinstimmung mit ihnen auch Shaffer per os zugeführtem Kreatin keinen Einfluß auf die Kreatininausscheidung zubilligten, so bewies doch die prompte Vermehrung des ausgeschiedenen Kreatinins bei parenteraler Kreatinzufuhr, nach Pekelharing und van Hoogenhuyze, daß die Liebigsche Anschauung richtig war, und daß der Organismus imstande ist, Kreatin in Kreatinin umzuwandeln.

Gottlieb und Stangassinger nahmen auf Grund ihrer Durchströmungsversuche an, daß die **Umwandlung des Kreatins in Kreatinin** in den Nieren und der Leber erfolge. Ferner sahen sie in der Leber ein Kreatin bildendes Organ, bei dessen Autolyse sie ebenso wie bei der Autolyse von Niere und Muskulatur zunächst eine Bildung von Kreatin, dann bei länger dauerndem Versuch eine teilweise Umsetzung des vorhandenen und auch zugesetzten Kreatins in Kreatinin und schließlich eine vollkommene Zerstörung beider Substanzen feststellen konnten. Diese Vorgänge erklärten sich die beiden Autoren durch Fermentwirkung. Ihre Ansicht wurde gestützt durch die Untersuchungen

von van Hoogenhuyze und Verploegh, die beim Lebenden eine große Menge Kreatin statt Kreatinin im Urin fanden, wenn die Leber durch ein Carcinom zum großen Teil zerstört war, im Gegensatz dazu aber nur wenig oder gar kein Kreatin, wenn bei Carcinomkranken die Leber intakt geblieben war. Bürger hingegen glaubte, den Ort der Anhydrierung des Kreatins in die Muskulatur verlegen zu müssen, da nach seiner Beobachtung bei regressiven Veränderungen in der Muskulatur regelmäßig eine endogene Kreatinurie auftrat mit teils erhöhter, teils erniedrigter Kreatininausscheidung. Ueber ähnliche Befunde, welche geeignet sind, Bürgers Annahme zu stützen, berichten Bodansky, Meyer, Edward H., Schwab und Brindley, ferner auch M. C. Magee, welche bei generalisierter Myositis bzw. bei progressiver Muskeldystrophie Kreatinurie beobachteten. Eine sehr starke Kreatinausscheidung von 1,5 g Kreatin pro Tag fand Shaffer bei einer Wöchnerin. Er erklärte sich diese Erscheinung durch den rapiden Abbau der hypertrophischen Uterusmuskulatur.

Normalerweise kommt nämlich beim Erwachsenen Kreatin neben Kreatinin im Urin nicht vor. Wohl kann unter pathologischen Verhältnissen eine Kreatinurie auftreten. So beschrieben van Hoogenhuyze und Verploegh, ferner auch Thompson eine **Kreatinurie bei Tuberkulose.** Van Hoogenhuyze und Verploegh betonen, daß bei ihrer Beobachtung auch eine erhöhte Kreatinausscheidung parallel der Fieberhöhe auftrat. Daß **Fieber** an sich bei ausreichender Eiweißnahrung auch die Kreatininausscheidung erhöht, hatten die beiden Autoren schon im Selbstversuch einwandfrei beobachten können. Denselben Befund konnte auch Leathes erheben.

Im Gegensatz hierzu berichten alle sich mit dieser Frage beschäftigenden Autoren übereinstimmend, daß bei **Basedow,** der doch auch wie das Fieber einen erhöhten Stoffwechsel aufweist, die Kreatininausscheidung verringert ist. Diese Beobachtung wurde sowohl von Shaffer, wie auch von Mellanby und Eimer gemacht und wird auch heute noch von Lichtwitz als richtig anerkannt.

Während wir also beim Erwachsenen eine Kreatinurie fast nur in pathologischen Fällen finden — Lichtwitz stellt eine solche ganz geringen Grades physiologischerweise manchmal auch bei der Frau fest — ist sie beim Kind regelmäßig vorhanden, wie uns die Untersuchungen von Harding und Gaebler, Rougichitch, Gamble und Goldschmidt und von Garot lehren. György erklärt das Auftreten von Kreatin

auch beim Erwachsenen durch Kohlehydratmangel, da die Kreatinurie in beiden Fällen durch Zufuhr von Kohlehydraten oder anderen Zuckerbildnern herabgesetzt werden kann.

Die Bedeutung der Muskulatur für den Kreatinkörperstoffwechsel geht daraus hervor, daß der Kreatingehalt des Körpers weitgehend von der Muskelmasse abhängig ist. Schiff und Bálint veröffentlichten folgende Aufstellung von Bürger, wonach der Kreatingehalt der Organe nur etwa 2,5 % des Körperkreatins und nur etwa 2,6 % des Muskelkreatins beträgt. Die Muskulatur steht also, was den Kreatingehalt anbetrifft, weitaus an erster Stelle.

	Gewicht in g	Kreatin in g
Muskulatur	28 732,0	112,054
Hoden	49,0	0,191
Hirn	1 430,9	1,674
Milz	163,0	0,674
Nieren	305,9	0,042
Leber	1 819,0	0,372
Pankreas	97,6	0,017

Weiterhin ist von großer Wichtigkeit sowohl für die Kenntnis des Kreatinkörperstoffwechsels wie für die Kenntnis des Energiewechsels im lebenden Muskel die vor einigen Jahren erfolgte Entdeckung des Phosphagens im Muskel durch P. und G. P. Eggleton und dessen chemische Identifizierung als Kreatin-Phosphorsäureverbindung durch Fiske und Subbarow. Das Phosphagen zerfällt bei der Muskelkontraktion und wird bei der Erholung des Muskels durch Sauerstoffzutritt resynthetisiert. Lichtwitz vermutet, daß die Resynthese unter verschiedenen Bedingungen quantitativ verschieden verläuft, daß so ein Teil des Kreatins abfällt und als Kreatinin ausgeschieden wird.

Bürger folgerte aus seinen Untersuchungen, daß man unter normalen Bedingungen **aus der 24stündigen Harn-Kreatininmenge Schlüsse auf die Größe der vorhandenen Muskelmassen ziehen kann.** Schon Shaffer hatte die Beobachtung gemacht, daß vielfach bei bettlägerigen, stark heruntergekommenen Patienten der Kreatininkoeffizient auffallend klein war. Er zeigte, daß diese Tatsache nicht auf die geringe Muskelaktivität zurückzuführen ist, sondern setzte sie in Beziehung zu der starken Abmagerung der Kranken, die sich dann ja nicht nur auf die Fettdepots bezog, sondern auch die Muskelmasse in Angriff

nahm. Mellanby stellte den Keratininkoeffizient direkt in Parallele zu der Leistungsfähigkeit (efficiency) der Muskulatur. Ederer fand bei seinen Untersuchungen an 2—9 Monate alten Säuglingen bei gesunden Kindern einen Parallelismus zwischen absoluter Harnkreatininmenge und dem Körpergewicht. Rougichitch spricht von einer „Einheit aktiven Protoplasmas", welche bei einem mageren Menschen relativ größer ist als bei einem fettleibigen. Er erklärt so den Befund, daß sich bei Kindern in schlechterem Ernährungszustand höhere Kreatininwerte pro kg Körpergewicht in 24 Stunden im Urin fanden als bei besser genährten. Ueber ähnliche Beobachtungen berichteten schon Amberg und Morrill. Sie hielten unter der Voraussetzung, daß bei der Berechnung des Kreatininkoeffizienten, der bei den Menschen (Kinder, Erwachsene) verschiedene prozentuale Anteil der Muskulatur am Körpergewicht berücksichtigt wird, denselben für einen wichtigen Index des endogenen Eiweißstoffwechsels. In gleicher Weise äußerte sich Folin. Auf die Wichtigkeit der Berücksichtigung des eigentlichen Muskelgewichtes hat in neuerer Zeit wieder Steudel aufmerksam gemacht. Er weist auf zwei Angaben von Rubner hin, nach welchen der auf die Muskulatur entfallende Anteil am Körpergewicht beim Manne etwa 41,8 %, beim Neugeborenen dagegen nur 23,5 % beträgt. Der Kreatininkoeffizient eines Neugeborenen mußte also an sich schon etwa 50 % kleiner sein als der eines Erwachsenen. Steudel glaubt, daß bei Berücksichtigung dieser Tatsachen die Differenzen in den Stoffwechselbilanzen sich bedeutend verringern würden.

In der Literatur wird der Ausdruck „Kreatininkoeffizient" zur Bezeichnung verschiedener Begriffe gebraucht. Shaffer, Mellanby, György u. a. verstehen darunter die Gesamtkreatininstickstoffausscheidung in 24 Stunden pro kg Körpergewicht, während Ederer, Harding und Gaebler u. a. nicht die Gesamtkreatininstickstoffausscheidung, sondern die Gesamtkreatininausscheidung pro kg Körpergewicht in 24 Stunden als Kreatininkoeffizient bezeichnen. Um Fehler auszuschließen ist deshalb beim vergleichenden Studium der Literatur auf diese Verschiedenheiten zu achten. Wir schließen uns der ersteren Begriffsbestimmung an.

Mellanby stellte den Kreatininkoeffizienten in Parallele zur Leistungsfähigkeit (efficiency) der Muskulatur, also indirekt zur Funktion des Muskels. Daß dieser Faktor im Kreatinkörperstoffwechsel eine große Rolle spielt, vermuteten schon van Hoogenhuyze und Verploegh. Der Klärung dieser Frage widmeten sie ihre grundlegenden Untersuchungen. Sie

fanden beim Menschen nur dann eine erhöhte Kreatininausscheidung durch Muskelarbeit, wenn dem Organismus nicht genügend Nahrung zugeführt wurde, wenn er also seine Reserven angreifen mußte. In der Ruhe dagegen fanden sie beim hungernden Menschen eine Abnahme der Kreatininausscheidung.

Von Interesse sind auch die Untersuchungen, welche Weber an Hunden ausführte. Er beobachtete beim hungernden Tier nach heftigen Muskelkrämpfen eine deutliche Vermehrung des Harnkreatinins. Eine Herabsetzung der Ausscheidung dagegen fand sich, wenn der eben ausreichend ernährte Hund starke Muskelarbeit zu leisten gezwungen war.

Rougichitch berichtet von einem Kind mit heftigen Muskelkrämpfen unbekannter Aetiologie. Es war dabei die Kreatininausscheidung 3—4mal so groß wie normal. An dem Tage, an dem die Krämpfe schwanden, sank sie wieder auf normale Werte. Ein anderer Fall mit geringeren Krämpfen schied normale Mengen Kreatinin aus. Ederer stellte an einigen Säuglingen mit Muskelhypertonie etwas erhöhte Kreatininwerte fest. Bei einem nach Schwund der Hypertonie nachuntersuchten Kinde waren die Verhältnisse wieder normal. Bei 2 hypertonischen Säuglingen fand er stark erniedrigte Werte. Abweichend von Ederers Befunden konnten Schiff und Bálint nur stark schwankende Werte der Kreatinineliminierung bei Hypertonien feststellen, die sie eher mit der Muskelmasse als mit dem Grad der Hypertonie in Einklang bringen konnten.

Ebensowenig übereinstimmend sind die Angaben über **Unterschiede in der Kreatininausscheidung im Tages- und Nachturin.** Während van Hoogenhuyze und Verploegh über gegeringere Werte im Nachturin berichten und in Uebereinstimmung damit Eimer ein stärkeres Absinken der Kreatininwerte während der Nachtruhe und vor allem bei mehrtägiger Bettruhe beobachtete, konnte Rougichitch, der allerdings 1—22 Monate alte Kinder untersuchte, keine diesbezüglichen Differenzen zwischen Schlaf- und Wachurin feststellen. Letzterer Befund mag bedingt sein durch das grundsätzlich andere Verhalten der Kinder bei der Kreatinkörpereliminierung gegenüber dem der Erwachsenen.

Den **Einfluß des Hungers auf die Ausscheidung von Kreatinin** hatten van Hoogenhuyze und Verploegh zu bestimmen versucht. Nach ihren Erfahrungen hat eine Hungerperiode eine Abnahme der Kreatininausscheidung zur Folge, wenn sich der Organismus in Ruhe befindet, dagegen wächst die Ausscheidungsmenge, wenn Muskelarbeit von ihm verlangt wird.

Bei Säuglingen mit leichten **Ernährungsstörungen** fanden Schiff und Bálint erhöhte, bei solchen mit schweren Ernährungsstörungen verminderte Kreatininausscheidung und bei einem Fall von schwerer Inanition auffallend niedrige Kreatinkörpereliminierung, welche sich bei Besserung des Zustandes gleichlaufend vermehrte. Aehnliches berichtet Garot, welcher bei leichten Ernährungsstörungen eine kaum verminderte Kreatininausscheidung und ein stärkeres Absinken der Kreatineliminierung, bei schweren Ernährungsstörungen dagegen eine starke Verminderung beider Stoffe feststellte.

Der **Einfluß der Nahrungsstoffe auf den Kreatinkörperhaushalt** war Gegenstand eingehender Untersuchungen. Wie erwähnt, erklärt György das Auftreten einer Kreatinurie durch Kohlehydratmangel. Macciotta ist es gelungen, bei Säuglingen durch erhöhtes Kohlehydratangebot die Kreatineliminierung herabzusetzen.

Wichtiger noch ist es, die **Wirkung der Eiweißstoffe** kennen zu lernen, da ja nach Lichtwitz das Arginin die Muttersubstanz des Kreatins ist. Nach seiner Angabe beeinflußt aber der Argininggehalt der Nahrung die Ausscheidung der Kreatinkörper nicht. In Uebereinstimmung hiermit fanden Schiff und Bálint, van Hoogenhuyze und Verploegh, ferner auch Garot keine vermehrte Kreatinkörperausscheidung bei erhöhter Eiweißzufuhr. Für Neugeborene betont Scharnin die Unabhängigkeit der Kreatininausscheidung von der Ernährung Mit Muttermilch. Denis und Kramer sowie Daniels und Hejinian dagegen berichten über eine direkte Abhängigkeit der ausgeschiedenen Kreatinmenge von der zugeführten Eiweißmenge. Eimer teilt mit, daß beim Erwachsenen nur über das gewohnte Maß hinausgehender Genuß kreatinhaltiger Fleischmengen zu einer Kreatininvermehrung im Urin führt. Er nimmt an, daß die gewohnten Fleischkreatinmengen im Darm abgebaut und so toleriert werden, während ungewöhnlich große Mengen zu einer vermehrten Kreatininausscheidung führen. Gamble und Goldschmidt vermuten, daß die Säuglingskreatinurie bei mit Kuhmilch ernährten Kindern zum Teil durch den Kreatingehalt der Molke hervorgerufen wird, da sie in einem Fall nach Verabreichung von Molkemischung eine etwaige 300%ige Erhöhung der ausgeschiedenen Kreatinmenge beobachteten. Im übrigen konnten sie bei 2 Säuglingen von 8 und 10 Monaten durch kleine Kreatingaben eine steigende Kreatinurie hervorrufen. Bei gleichzeitiger Verabreichung stark eiweißhaltiger Nahrung wurde das zugegebene Kreatin fast quantitativ ausgeschieden.

Bei **Eiweißhunger,** sonst aber kalorisch ausreichender Nahrung, beobachtete Garot bei Säuglingen ein rapides Absinken des Harnkreatins um 55—92 %. Hieraus und aus der Tatsache, daß eiweißreiche Nahrung keine vermehrte Ausscheidung von Kreatinkörpern hervorruft, zieht er den Schluß, daß bei Säuglingen das eliminierte Kreatinin endogenen, das Kreatin aber endogenen und exogenen Ursprungs sei.

Der **Hauptunterschied zwischen der Kreatinkörperausscheidung beim Kind und Erwachsenen** liegt nach den bisherigen Feststellungen im Auftreten von Kreatin neben Kreatinin im Harn des Kindes. Harding und Gaebler berechnen den Zeitpunkt, an dem das Kreatin gewöhnlich aus dem Urin verschwindet, auf etwa das 16. Lebensjahr. Das wäre die Zeit, in welcher nach Voits Angaben die Muskulatur des Menschen ihren größten Anteil am Körpergewicht, nämlich ca. 44 %, erreicht. Zur gleichen Zeit müßte dann der höchste Kreatininwert ererichtet sein, da nach Harding und Gaebler die Kreatin- und Kreatininausscheidung im umgekehrten Verhältnis zueinander stehen. Daß im Laufe der ersten Lebensjahre mehr Kreatinin in den Urin ausgeschieden wird, ist von verschiedener Seite bestätigt worden. Scharnin machte diese Beobachtung schon an Neugeborenen in den ersten Lebenstagen. Lesné, Binet und Deffins beobachteten an 13 Kindern eine dauernde Zunahme der Kreatininausscheidung bis zum 2. Lebensjahre. Auch Daniels und Hejinian haben bei Säuglingen eine Vermehrung des Harnkreatinins mit zunehmendem Alter festgestellt. Das Kind eliminiert also tatsächlich eine geringere Kreatininmenge als der Erwachsene. Als weiterer Unterschied ist noch anzuführen, daß Rougichitch bei Säuglingen von 5—11 Monaten keine Differenz in den Ausscheidungsmengen von Kreatinkörpern im Schlaf- und Wachzustand feststellen konnte, während beim Erwachsenen eine solche, wie schon erwähnt, von van Hoogenhuyze und Verploegh und in neuerer Zeit von Eimer beobachtet wurde. Rougichitch sucht seinen Befund entweder durch die Gleichmäßigkeit des Muskeltonus beim Säugling oder durch die bei demselben gleichmäßigere Verteilung der anabolischen Prozesse auf Tag und Nacht zu erklären.

In Tabelle I sind die Befunde der einzelnen Autoren in übersichtlicher Weise zusammengestellt.

Aus der Besprechung der Literatur geht hervor, daß unsere Kenntnisse über den Stoffwechsel der Kreatinkörper noch sehr lückenhaft sind. Angaben über die Kreatinkörperausscheidung beim Frühgeborenen fehlen noch völlig.

Tabelle I.

Objekt	mg Kreatinin pro kg in 24 Stunden	Kreatinin-N pro kg in 24 Stunden	Autoren
Frühgeb., 3—72 Tage alt	9,92 (6,88—17,75)	3,6 (2,5—6,5)	Eigene Untersuchg.
Neugeborene i. d. ersten Lebenstg.	1,3—3,0		Lesné, Binet und Deffins (nach Rougichitch)
19 Neugeb., 1—7 T.	3,94		Scharnin
4 Neugeb., 7—14 T.	6,71—9,94		Amberg u. Morrill
Säugl., bis 2 Mon.	4—5		Lesné, Binet und Deffins (nach Rougichitch)
3 Säugl., 2 Mon. alt		3,25	Steudel
Säugl., 2—9 Mon. alt	8,1—11,36		Ederer
1½—10 Mon. alt	5—10,91		Funaro
1—22 Mon. alt	10,2—15,9	4,6	Rougichitch
Säuglinge		3—5	György
ges. Säuglinge	24,3*)		Garot
hyperton. Säugl.	—16,2		Ederer
2 hyperton. Säugl.	2,96—4,4		Ederer
Säugl. m. schwerer Hypothrophie u. Atrophie	15		Garot
2 Muskeldystroph.	7,37—12,1		Ederer
Kinder b. 2 J. alt	19		Lesné, Binet und Deffins (nach Rougichitch)
von 2½—3½ J.	12,1		Harding u. Gaebler
von 4—4½ J.	14,6		Harding u. Gaebler
von 9 9½ J.	18,1		Harding u. Gaebler
Mann		8—11	Rougichitch
Mann	24		Lichtwitz
Frau	11—18		Lichtwitz
Frau		5—8	Rougichitch
Erwachsene		7,1	György
Erwachsene	20—24		Folin (n. Amberg u. Morrill)
Erwachsene	18—30		Shaffer (n. Amberg u. Morill)
Erwachsene		7—11	Mellanby
37 Fälle aus Lit. u. eig. Beobachtung		8,1 (5,4—11,7)	Shaffer

*) Von den 24,3 mg Gesamt-Kreatinin, die Garot bei seinen Untersuchungen am gesunden Säugling fand, sind etwa 30—50 % Kreatin.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, den Kreatinkörperstoffwechsel bei Frühgeborenen verschiedenen Alters zu verfolgen und ihn mit dem gleichaltriger, ausgetragener Säuglinge zu vergleichen. Ferner haben wir bei 3 an Pneumonie erkrankten Kindern im Alter von 3½, 6 und 12 Jahren die Ausscheidung der Kreatinkörper zur Zeit der kritischen Entfieberung bestimmt.

Von den untersuchten 16 Frühgeborenen waren 11 männlichen und 5 weiblichen Geschlechts. Die 5 ausgetragenen Säuglinge waren alle Knaben, während die 3 an Pneumonie erkrankten älteren Kinder 2 Knaben und 1 Mädchen waren.

Methode.

Zur Bestimmung wurde eine Probe des Gesamttagesurins verwandt. Eine Ausnahme hiervon wurde bei den weiblichen Frühgeborenen gemacht, da hier eine quantitative Sammlung des Tagesurins unmöglich war. Bei ihnen konnte nur der Kreatinkörpergehalt einer gelegentlich aufgefangenen Urinprobe in mg % bestimmt werden.

Aufgefangen wurde der Urin bei den weiblichen Frühgeborenen in vorgelegten kleinen Erlenmeyerkölbchen; bei den männlichen Frühgeborenen und Säuglingen wurde er mittels Schlauchleitung in ein Sammelgefäß geleitet. Bei den älteren Kindern machte die quantitative Sammlung des Tagesurins keine besonderen Schwierigkeiten.

Die Urinuntersuchungen wurden gewöhnlich innerhalb der der beendigten Sammlung folgenden 24 Stunden abgeschlossen. Zur Konservierung des Urins wurde derselbe unter Toluol aufbewahrt.

Die quantitative Bestimmung der Kreatinkörper führten wir nach den Angaben von P i n k u s s e n aus. Zunächst wurde das praeformierte Kreatinin folgendermaßen bestimmt:

1 ccm Urin wurde in einem 50-ccm-Maßkölbchen mit 1,5 ccm gesättigter 1,2 % Pikrinsäurelösung und 0,5 ccm 10%iger Natronlauge versetzt. Dann schüttelten wir um und ließen 5—10 Minuten stehen. Darauf füllten wir Aqua dest. bis zur Marke auf und kolorimetrierten gegen eine ½ n-Kaliumbichromatlösung. Der richtige Farbton dieser Lösung wurde in Kontrollversuchen mit bekannten Kreatininmengen überprüft.

Zur Bestimmung des Gesamtkreatinins wurden 10 ccm Urin mit 5 ccm $^1/_1$ n-Salzsäure versetzt und im Wasserbad bei 80° 3 Stunden lang hydrolysiert. Danach wurde mit Natronlauge neutralisiert, quantitativ in ein 20-ccm-Maßkölbchen übergespült und mit Aqua dest. bis zur Marke aufgefüllt. Nach gleichmäßiger

Durchmischung wurden 2 ccm hiervon — entsprechend 1 ccm Urin — in einem 50-ccm-Maßkölbchen mit 1,5 ccm Pikrinsäurelösung und 0,5 ccm Natronlauge wie oben behandelt und kolorimetriert.

Das Mehr an Gesamtkreatinin gegenüber dem praeformierten Kreatinin ist Kreatin als Kreatinin ausgedrückt. Will man Kreatin als solches berechnen, so multiplizeirt man die Differenz mit 1,27.

Die auf diese Weise erhaltenen Werte geben die Menge der einzelnen Stoffe in 1 ccm Urin an.

Um beim Hydrolysieren ein zu starkes Eindampfen zu verhindern, benutzten wir Reagenzröhrchen mit einem Durchmesser von 18 mm. Die verhältnismäßig kleine Oberfläche und die über dem Flüssigkeitsspiegel genügend hoch aufsteigende Glaswand ließen nur geringe Mengen Wasser abdampfen.

Auf **Fehlerquellen** bei dieser Methode wird in der Literatur immer wieder hingeweisen. W e b e r deutet z. B. auf die Fehler hin, welche bei Ermüdung durch zu langes Kolorimetrieren hervorgerufen werden. Allbekannt sind ferner die Fehler, welche durch das Abblassen der zu kolorimetrierenden Flüssigkeit entstehen. F o l i n selbst verlangt daher für seine Originalmethode ein Ablesen innerhalb der ersten 10 Minuten und will nach ½ Stunde schon ein merkliches Verblassen bemerkt haben. Wir haben einmal einige Lösungen nach einer Stunde zum zweiten Male kolorimetriert und fanden einen Verlust von 10—12 %.

Wir haben unter Berücksichtigung aller Möglichkeiten **unsere Fehlerbreite** bei dieser Methode auf ± 5—10 % berechnet.

Da die Menge des Kreatins durch Differenzbestimmungen erfaßt wird, kam es infolge dieser unvermeidlichen Fehlerbreite häufiger vor, daß bei fehlendem Kreatin ein etwas geringerer Wert für „Gesamtkreatinin“ als für „praeformiertes Kreatinin“ gefunden wurde. In diesen Fällen wurde der Mittelwert beider Bestimmungen sowohl für „praeformiertes Kreatinin“ wie für „Gesamtkreatinin“ in die Tabellen eingesetzt. Weiterhin konnten aus dem gleichen Grunde ganz geringe Kreatinmengen dem Nachweis entgehen.

Unter Berücksichtigung dieser Umstände dürften unsere Werte ein annähernd richtiges Bild vom Ablauf der Kreatinkörperausscheidung geben.

Die angeführten Zahlen stellen das Mittel aus den beiden Werten der prinzipiell durchgeführten Doppelbestimmungen dar. Für sämtliche Bestimmungen benutzten wir das Kolorimeter von D u b o s c q.

Die Umrechnung der Tagesausscheidungsmenge auf das kg Körpergewicht erfolgte bei Säuglingen, die täglich gewogen wur-

den, auf das an demselben Tage festgestellte Gewicht. Bei älteren Kindern legten wir das Mittel aus den während der Untersuchungsperiode festgestellten Gewichtswerten der Berechnung zugrunde.

Versuchsergebnisse.

I. Normale, ausgetragene Säuglinge.

Untersucht wurde die Kreatinkörperausscheidung bei 5 männlichen, ausgetragenen Säuglingen im Alter von 6—15 Monaten, die alle wegen Spasmophilie und leichter Rachitis in die Klinik eingeliefert wurden. Zur Zeit der Untersuchungen waren sie bereits wieder geheilt und zeigten weder auf mechanische noch auf elektrische Reize hin Uebererregbarkeit. Die Kinder hatten ein Durchschnittsgewicht von 5830—11 450 g.

Fall I. Ein 6 Monate altes Kind. Die Geburt verlief normal bei 4050 g Geburtsgewicht. Zunächst erhielt das Kind 4 Wochen Brustnahrung, dann Haferschleim-Vollmilch 1:1, mit 3 Monaten eine Mahlzeit mit Zwiebackbrei. Zuletzt nahm es 3 Flaschenmahlzeiten à 200 g, 1 Zwieback- und 1 Mondaminbrei. Das Kind gedieh schlecht und hatte Krämpfe. Die Aufnahme erfolgte unter der Diagnose Rachitis und Spasmophilie. Zur Zeit der Untersuchungen bestand die Nahrung in 500 g Reisschleim mit 5 % Nährzucker und ca. 500 g Grießbrei. Die Untersuchungsergebnisse zeigt Tabelle II.

Tabelle II.
Fall I. Alter 6 Monate.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge ccm	mg praef. Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Gesamt-Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Kreatin pro kg Körpergewicht in 24 Std.
15. 3.	5880	90	14,12	16,03	2,42
16. 3.	5880	110	19,82	21,75	2,45
17. 3.	5700	145	19,95	24,11	5,28
18. 3.	5650	220	13,43	15,50	2,63
28. 3.	5720	280	16,53	19,90	4,28
29. 3.	5800	260	15,98	15,98	—
30. 3.	5900	250	15,99	17,02	1,40
31. 3.	5950	430	18,46	21,33	3,63
1. 4.	5990	210	15,31	16,23	1,17
Durchschnitt	5830	222	16,6	18,6	2,6

Kreatin = 14,0 % des Gesamtkreatinins.
Kreatininkoeffizient = 6,9.

Fall II. Das Kind ist 9 Monate alt. Die Geburt verlief normal bei 3000 g Geburtsgewicht. Das Kind erhielt 6 Wochen lang Brustnahrung, dann Haferschleim-Vollmilch 1:1, zuletzt 5 mal 200 g Haferschleim-Vollmilch, eine Gemüsemahlzeit und Obst. Der Säugling gedieh gut. Seit 1/2 Jahr hatte er zeitweise Ausschlag, seit 4 Wochen Husten und war 2 Tage vor der Aufnahme matt und erbrach. Bei der Aufnahme sah das Kind dystrophisch aus und hatte alle Zeichen einer Rachitis. Nach einigen Tagen trat ausgesprochene Spasmophilie mit elektrischer und mechanischer Uebererregbarkeit auf. Zur Zeit der Untersuchungen war die Spasmophilie vollständig, die Rachitis nahezu abgeheilt. Die Nahrung bestand in Vollmilch mit Nährzucker und 2 Breimahlzeiten. Die Untersuchungsresultate sind aus Tabelle III zu ersehen.

Tabelle III.

Fall II. Alter 9 Monate.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge ccm	mg praef. Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Gesamt-Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Kreatin pro kg Körpergewicht in 24 Std.
16. 3.	6680	295	18,97	18,97	—
17. 3.	6770	235	15,69	17,53	2,34
18. 3.	6840	385	17,22	17,22	—
19. 3.	6750	195	15,62	16,35	0,93
20. 3.	6820	210	18,95	16,27	9,29
21. 3.	6830	235	16,33	19,73	4,32
28. 3.	6970	200	13,75	19,79	7,68
29. 3.	7080	230	21,38	26,19	6,10
30. 3.	7130	335	20,08	22,16	2,64
31. 3.	7100	200	16,47	22,01	7,03
1. 4.	6910	230	20,67	23,61	3,72
2. 4.	6930	245	18,51	20,67	2,75
4. 4.	7070	235	20,77	25,67	6,21
Durchschnitt	6914	248	18,0	21,2	4,1

Kreatin = 19,3 % des Gesamtkreatinins.
Kreatininkoeffizient = 7,8.

Fall III. 11 Monate alt. Normale Geburt bei 4250 g Geburtsgewicht. 8 Wochen Brustmahlzeit, dann Halbmilch und vom 3. Monat ab Gemüse und Breie. Die Entwicklung des Säuglings machte gute Fortschritte. Seit 8 Tagen vor der Aufnahme hatte das Kind Krämpfe, wobei es blaurot wurde. Bei der Aufnahme befand es sich in gutem Ernährungszustand. Es hatte alle Zeichen einer Spasmophilie. Zur Zeit der Kreatinkörperbestimmung war dieselbe abgeklungen. Die Ernährung bestand in Eiweißmilch und Breien. Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV.

Fall III. Alter 11 Monate.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge ccm	mg praef. Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Gesamt-Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Kreatin pro kg Körpergewicht in 24 Std.
22. 3.	8770	295	11,01	12,31	1,65
23. 3.	8800	320	11,95	12,40	0,58
24. 3.	8820	380	9,88	11,15	1,61
25. 3.	8860	495	9,66	9,66	—
Durchschnitt	8812	372	10,6	11,4	1,0

Kreatin = 8,7 % des Gesamtkreatinins.
Kreatininkoeffizient = 4,2.

Fall IV. 11 Monate alt. Geburtsgewicht 3500 g. Geburtsverlauf normal. Das Kind erhielt 3 Monate lang Brustnahrung, dann Haferschleim-Vollmilch und Gemüsebrei. Das Kind gedieh gut, hatte aber bei der Aufnahme noch keine Zähne und saß noch nicht allein. 3 Monate vor der Aufnahme hatte es Wasserpocken, 8 Tage vorher bekam es Krämpfe. Es handelte sich um einen gut genährten, etwas pastösen Säugling, der Zeichen von Rachitis und Spasmophilie aufwies. Vor den Untersuchungen hatte er noch eine diffuse Bronchitis, die aber wie die Rachitis und die Spasmophilie vorher wieder abgeheilt war. Die Nahrung bestand in Eiweißmilch, Kartoffel-, Grieß- und Zwiebackbreien. Die Untersuchungsergebnisse zeigt Tabelle V.

Tabelle V.

Fall IV. Alter 11 Monate.

Datum	Gewicht in g	Urinmenge ccm	mg praef. Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Gesamt-Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Kreatin pro kg Körpergewicht in 24 Std.
15. 3.	8210	280	19,10	22,36	4,15
16. 3.	8350	350	10,66	11,04	0,50
17. 3.	8490	420	12,30	13,91	2,13
18. 3.	8370	365	12,54	12,86	0,42
28. 3.	8720	245	13,38	16,15	3,51
29. 3.	8770	230	15,70	16,50	1,00
30. 3.	8820	305	21,21	23,21	2,53
31. 3.	8830	265	18,30	21,28	3,80
1. 4.	8790	245	19,22	21,12	2,40
2. 4.	8770	260	20,03	22,98	3,75
4. 4.	8690	245	21,20	27,37	7,84
5. 4.	8840	315	19,58	22,13	3,24
6. 4.	8880	355	20,29	22,84	3,24
7. 4.	8900	250	16,62	17,56	1,19
11. 4.	8900	285	14,83	21,78	8,84
12. 4.	8880	230	14,68	20,76	7,73
13. 4.	8900	295	12,80	16,82	5,11
Durchschnitt	8712	291	16,6	19,5	3,6

Kreatin = 18,5 % des Gesamtkreatinins.
Kreatininkoeffizient = 7,2.

Fall V. 15 Monate alt. Die Geburt verlief bei 4000 g Geburtsgewicht normal. Das Kind erhielt 2 Monate lang Brustnahrung. Zuletzt aß es alles. Es entwickelte sich gut. Mit 3 Monaten hatte es einen Drüsenabsceß am Hals, mit 8 Monaten Keuchhusten. Am Tage der Aufnahme waren Stimmritzenkrämpfe aufgetreten. Bei der Aufnahme befand sich das Kind in gutem Ernährungszustand. Es waren Reste eines rachitischen Rosenkranzes und mechanische Uebererregbarkeit nachweisbar. Zur Zeit der Untersuchungen war das Kind wieder völlig gesund und wog 11 450 g. Die Resultate der Bestimmungen sind in Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Fall V. Alter 15 Monate. Durchschnittsgewicht 11,45 kg.

Datum	Urinmenge ccm	mg praef. Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Gesamt-Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Kreatin pro kg Körpergewicht in 24 Std.
5. 4.	250	15,43	20,60	6,56
6. 4.	290	16,66	19,86	4,07
7. 4.	230	18,34	22,96	5,86
8. 4.	240	15,13	21,17	7,67
10. 4.	390	16,12	21,83	7,25
11. 4.	325	12,84	18,08	6,65
12. 4.	430	16,17	23,04	8,73
13. 4.	530	16,07	21,53	6,93
Durchschnitt	336	15,8	21,1	6,7

Kreatin = 31,8 % des Gesamtkreatinins.

Kreatininkoeffizient = 7,8.

Aus den Tabellen II bis VI geht hervor, daß die Ausscheidung der Kreatinkörper beim gleichen Kinde ziemlich großen Schwankungen unterworfen ist, daß dieselbe aber unabhängig ist von der Menge des ausgeschiedenen Urins. Auch scheinen Schwankungen im Gewicht der Säuglinge keinen Einfluß auf die Eliminierung der Kreatinkörper zu haben, wenigstens nicht, solange sie sich, wie bei den vorliegenden Fällen, in engen Grenzen halten.

In Tabelle VII wurden die Durchschnittswerte, die wir bei den einzelnen Kindern errechneten, zusammengestellt. Außerdem wurde der durchschnittliche Kreatininkoeffizient und der durchschnittliche prozentuale Anteil des Kreatins am ausgeschiedenen Gesamtkreatinin berechnet.

Tabelle VII.

Fall	Alter (Monate)	Durchschnittsgewicht in g	mg praef. Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Gesamtkreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	Kreatininkoeffizient	Kreatin-% des Gesamt-Kreatinin	Zahl der Einzeluntersuchungen
I	6	5830	16,6	18,6	2,6	6,9	14,0	9
II	9	6914	18,0	21,2	4,1	7,8	19,3	13
III	11	8812	10,6	11,4	1,0	4,2	8,7	4
IV	11	8712	16,6	19,5	3,6	7,2	18,5	17
V	15	11450	15,8	21,1	6,7	7,8	31,8	8
Gesamtdurchschnitt			15,5	18,4	3,6	6,8	18,5	51

Es zeigen sich auch in dieser Tabelle noch ziemlich große Schwankungen. Am größten ist die Abweichung vom Durchschnitt beim Fall III, der in sämtlichen Rubriken auffallend geringe Werte aufweist. Eine Erklärung für dieses merkwürdige Verhalten vermögen wir nicht zu geben, zumal sich der Fall kaum von den übrigen unterschied. Auffallend ist weiterhin der hohe Wert, der bei Fall V, dem ältesten Kinde dieser Untersuchungsreihe, den prozentualen Anteil des Kreatins an der Gesamtkreatininausscheidung darstellt. Er ist der einzige in dieser Reihe, der in die von Garot mit 30—50 % angegebene Spanne fällt, während die übrigen Zahlen selbst unter dem nach Gamble und Goldschmidts Angaben mit ca. 25 % zu berechnenden Niveau liegen. Der Gesamtdurchschnitt unserer 51 Einzeluntersuchungen an ausgetragenen Säuglingen männlichen Geschlechts stimmt in den Werten für Kreatinin mit den manchmal sehr differenten Angaben in der Literatur ziemlich gut überein, wenn auch der Kreatininkoeffizient mit 6,8 die von György, Mellanby und Rougichitch angegebenen Werte etwas überschreitet. Diese geringen Differenzen führen wir jedoch auf die immer vorhandenen geringen methodischen Verschiedenheiten zurück.

Bemerkenswerter erscheint uns dagegen die relativ geringe Ausscheidung von Kreatin und der dementsprechend bedeutend geringere prozentuale Anteil des Kreatins an der ausgeschiedenen Gesamtkreatininmenge. Weder der von Garot angegebene noch der aus den Mitteilungen von Gamble und Goldschmidt zu errechnende Wert wird nach unseren Beobachtungen erreicht. Unser Durchschnittswert betrug 18,5 %.

Man muß aber die Möglichkeit offen lassen, daß die von uns beobachteten Abweichungen auf die von der klinisch bereits abgeheilten Spasmophilie bzw. Rachitis herrührende Alteration des Stoffwechsels zurückzuführen sind. Auffallenderweise stimmt aber die Menge des ausgeschiedenen praeformierten Kreatinins, welches nach Garot ausschließlich endogen entstanden ist, praktisch mit den von diesem Autor gefundenen Werten überein.

II. Frühgeborene.

Die Ausscheidung der Kreatinkörper wurde bei 16 Frühgeborenen im Alter von 3 Tagen bis 7 Monaten untersucht. Darunter befanden sich auch einige sehr lebensschwache Kinder (Fall VIII, XI und XII).

Während der Untersuchungsperiode war kein krankhafter Organbefund an den Frühgeborenen zu erheben. Sie zeigten alle ein normales Gedeihen.

Die Ernährung bestand ausschließlich in Frauenmilch, der in einigen Fällen (VI, VII, IX) 2—5 % Nährzucker zugesetzt wurde. Nach Ueberschreiten der 3000-g-Grenze wurden Kuhmilchmischungen und evtl. Breikost gegeben.

Die bei männlichen Frühgeborenen erhobenen Befunde — auf mg pro kg Körpergewicht in 24 Stunden berechnet — sind in Tabelle VIII zusammengestellt. Die bei weiblichen Frühgeborenen ermittelten Werte — in mg % ausgedrückt — gibt Tabelle IX wieder. Letztere Tabelle ist wegen der abweichenden Art der Berechnung zu Vergleichszwecken nur in beschränktem Maße verwertbar und hier hauptsächlich der Vollständigkeit halber eingefügt.

Tabelle VIII.

Fall	Alter (Tage)	Gewicht in g	mg praef. Kreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Gesamtkreatinin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	mg Kreatin pro kg Körpergewicht in 24 Std.	Kreatininkoeffizient	Kreatin-% des Gesamt-Kreatinin	Zahl der Einzeluntersuchungen
VI	29—32	2785	8,00	8,25	0,31	3,1	3,8	4
	46—48	3242	8,93	8,93	—	3,3	—	3
VII	50—53	2570	6,88	6,88	—	2,5	—	4
	70—72	2953	8,94	8,94	—	3,3	—	3
Durchschnitt über		2500	8,19	8,25	Spur	3,0	—	14
VIII	13—14	1190	17,75	17,75	—	6,5	—	1
IX	16—20	1917	11,88	11,95	0,18	4,4	0,8	5
	33—35	2220	10,89	10,89	—	4,0	—	3
	45—47	2477	8,28	8,28	—	3,1	—	3
X	4—6	2227	14,21	14,48	0,33	5,4	2,3	3
	23—26	2485	10,95	10,95	—	4,1	—	3
XI	3—5	1718	11,83	11,83	—	4,4	—	3
	23—25	1930	11,02	11,02	—	4,1	—	3
XII	34—36	1960	10,44	10,44	—	3,9	—	3
	48—50	2253	8,40	8,40	—	3,1	—	3
Durchschnitt über		2500	11,56	11,60	Spur	4,3	—	30
	Monate							
XIII	4	3230	12,20	12,76	0,76	4,7	5,95	6
XIV	4	4390	13,90	14,97	1,28	5,5	8,60	2
XV	4	5210	15,95	17,60	2,09	6,5	11,90	1
XVI	7	4710	15,53	17,45	2,42	6,5	13,90	1
Durchschnitt		4385	14,39	15,69	1,64	5,8	10,08	10

Tabelle IX.

Fall	Alter (Monate)	Gewicht in g	praef. Kreatinin mg-%	Gesamt-Kreatinin mg-%	Kreatin mg-%	Kreatin = % des Gesamt-Kreatinin	Zahl der Einzeluntersuchungen
XVII	4	3270	16,50	19,48	3,78	19,4	1
XVIII	4	3450	11,72	12,13	0,52	4,5	2
XIX	3	3245	12,53	13,45	1,17	8,7	4
XX	3	3830	12,50	12,50	—	—	1
XXI	2	3510	13,93	15,43	1,90	12,3	2

Die Tabelle VIII zeigt als besonders auffallenden Befund das vollständige Fehlen bzw. das nur sehr geringe Ausmaß der Kreatinausscheidung bei Frühgeborenen in den ersten 2½ Lebensmonaten.

Aehnliche Beobachtungen über die Verminderung der Kreatinausscheidung bei ausgetragenen älteren Kindern machten Garot und Macciotta. Letzterer konnte durch vermehrtes Kohlehydratangebot die Kreatinausscheidung herabdrücken, ersterer konnte dasselbe durch Eiweißhunger erzielen. Die Kreatinverminderung im Urin durch Eiweißhunger scheint auch eine Erklärung für unsere Fälle abgeben zu können, wenigstens in den ersten Lebenstagen der Frühgeborenen, an denen sie nur geringe Eiweißmengen erhalten. Für die späteren Lebenswochen scheint uns aber diese Erklärung allein nicht ausreichend zu sein. Hier muß wohl die den Frühgeborenen eigene, von Eckstein und Paffrath beschriebene Bewegungsarmut von Bedeutung sein.

Beim Erwachsenen finden wir neben dem Kreatinin kaum einmal Kreatin im Urin. Bei ihm scheint also das nach Lichtwitz durch den Zerfall des Phosphagens während der Muskelkontraktion freiwerdende Kreatin, welches nicht zur Resynthese verbraucht wird, vollkommen in Kreatinin verwandelt ausgeschieden zu werden. Prinzipiell anders verhält sich das Kind und der Säugling, bei denen neben Kreatinin auch Kreatin im Harn zu finden ist. Nach Garot ist das vom Kinde ausgeschiedene Kreatin teils exogenen, teils endogenen Ursprungs. Der endogene Teil scheint von dem zerfallenden Phosphagen herzurühren. Der kindliche Organismus kann wahrscheinlich das bei diesem Prozeß abfallende Kreatin nicht wie der Erwachsene vollständig in Kreatinin überführen. —

Für diese Hypothese sprechen die schon oben angeführten Beobachtungen von Eimer und von Gamble und Goldschmidt. Ersterer stellte beim Erwachsenen nach kreatinreicher Ernährung eine erhöhte Kreatininurie fest, während letztere Autoren beim Säugling durch kleine Kreatingaben eine erhöhte Kreatinurie hervorriefen. — Da nun das Frühgeborene nur in geringem Maße Muskelbewegungen ausführt, so werden hierbei nur geringe Kreatinmengen abfallen, die der kleine Organismus noch bewältigen und zu Kreatinin anhydrieren kann. Auf diese Weise möchten wir uns das geringe Ausmaß bzw. den gänzlichen Ausfall der Kreatinausscheidung beim jungen Frühgeborenen erklären. Werden die Frühgeborenen älter, so scheiden sie auch mehr Kreatin aus, wie Tabelle VIII es zeigt. Die Werte bleiben aber hinter denen bei ausgetragenen Kindern erklärlicherweise weit zurück. Die Rückständigkeit der körperlichen Entwicklung und der Muskelfunktion machen dies verständlich. Wir fanden bei unseren 5 ausgetragenen Säuglingen einen Durchschnittswert von 3,6 mg Kreatin pro kg Körpergewicht in 24 Stunden, während dieser Wert bei unseren älteren Frühgeborenen nur 1,6 mg betrug und bei den jüngeren nur mit „Spur“ angegeben werden konnte.

Eine weitere merkwürdige Beobachtung machten wir bei der Kreatinineliminierung des Frühgeborenen. Hier zeigte sich im Gegensatz zu der von Scharnin bei ausgetragenen Säuglingen beobachteten Zunahme der Kreatininausscheidung in den ersten Lebenstagen eine stetige Abnahme derselben, bis das Kind 2500 g Körpergewicht erreicht hatte (s. Tabelle VIII). Mit diesem Zeitpunkt trat ein Umschwung ein. Die Ausscheidung nahm wieder zu. Der 2500-g-Grenze scheint hier also eine tiefere Bedeutung zuzukommen. Im Alter von 4—7 Monaten zeigten die Frühgeborenen eine stärkere Kreatineliminierung, die aber diejenige ausgetragener Säuglinge nicht erreichte, sondern noch etwa 15 % geringer war als diese.

Ein entsprechendes Verhalten zeigte der Kreatininkoeffizient, der vom Durchschnittswert 4,3 bei Frühgeborenen unter 2500 g Körpergewicht auf 3,0 absinkt bei solchen, die die 2500-g-Grenze eben überschritten haben, um bei den älteren Frühgeborenen von 4—7 Monaten den Durchschnittswert 5,8 zu erreichen. Letzterer Wert liegt immer noch um 15 % unter dem von uns mit 6,8 bestimmten Durchschnittswert für ausgetragene Säuglinge.

Die Differenz zwischen den Ausscheidungswerten vor und nach Ueberschreiten der 2500-g-Grenze ist zwar nicht sehr bedeutend, wegen der überaus großen Regelmäßigkeit im lang-

samen Ab- bzw. Zunehmen der Ausscheidungswerte, wie sie in der Tabelle VIII zum Ausdruck kommt, glauben wir aber, auf diese bei unseren Frühgeborenen beobachtete Tatsache hinweisen zu dürfen. Weitere Untersuchungen werden entscheiden müssen, ob diese Grenze für den Kreatinkörperstoffwechsel des Frühgeborenen durchweg von so einschneidender Bedeutung ist.

Die in Tabelle IX zusammengestellten Werte von weiblichen Frühgeborenen stimmen, falls man eine von männlichen Frühgeborenen ausgeschiedene Tagesurinmenge von ca. 200 ccm zugrunde legt, mit denen von frühgeborenen Knaben nicht überein, sondern bleiben noch um ein Beträchtliches hinter denselben zurück. Weitergehende Vergleiche scheinen uns jedoch unangebracht, da sich die Werte in Tabelle IX nur auf die Bestimmung gelegentlicher kleiner Urinproben gründen.

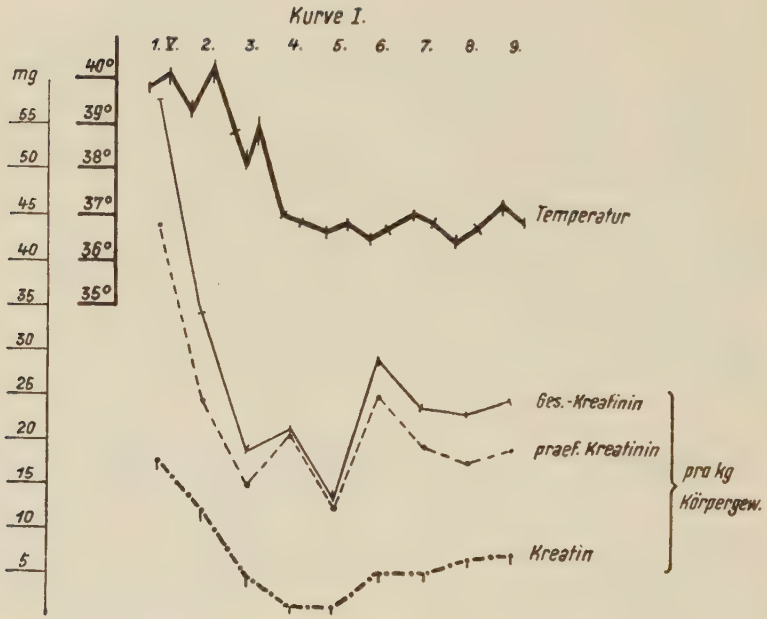
III. Verhalten der Kreatinkörperausscheidung während der kritischen Entfieberung bei Pneumonien.

Die Frage der Ausscheidung von Kreatinkörpern endogenen Ursprungs ist besonders bei Zuständen erhöhten Eiweißzerfalls von Interesse. Im Lösungsstadium von lobären Pneumonien z. B. wäre mit einer erhöhten Ausscheidung der Kreatinkörper zu rechnen. Wir untersuchten daher diese Verhältnisse bei 3 an Pneumonie erkrankten Kindern im Alter von 3½, 6 und 12 Jahren (Fall XXII—XXIV).

Fall XXII war ein Kind von 3½ Jahren, welches 14,96 kg wog. Es hatte sich gut entwickelt. 3 Tage vor der Aufnahme bekam es Leibschmerzen, fühlte sich sehr schlecht, hatte 40,6° Fieber und abends Erbrechen. Außerdem klagte es über Schmerzen in der Brust. Bei der Aufnahme fand man ein blasses, aber gut entwickeltes Kind vor, welches oberflächlich atmete und Nasenflügelatmen zeigte. Auf Grund des Untersuchungsbefundes lautete die Diagnose auf Pneumonie des rechten Mittel- und Unterlappens mit rechtsseitiger Pleuritis sicca. Der Durchleuchtungsbefund bestätigte diese Diagnose. Die Tuberkulinprobe 1:1000 und Wa.R. waren negativ. Zur Therapie wurden Kampferzäpfchen und Kardiazol-Dicodid gegeben.

Die nachstehende Kurve I zeigt ein gleichzeitig mit dem Temperaturabfall vonstatten gehendes Absinken der Kreatinkörperausscheidung von sehr hohen zu sehr niedrigen Werten. Anschließend erfolgte eine Einstellung der Eliminierung auf ein normales Niveau.

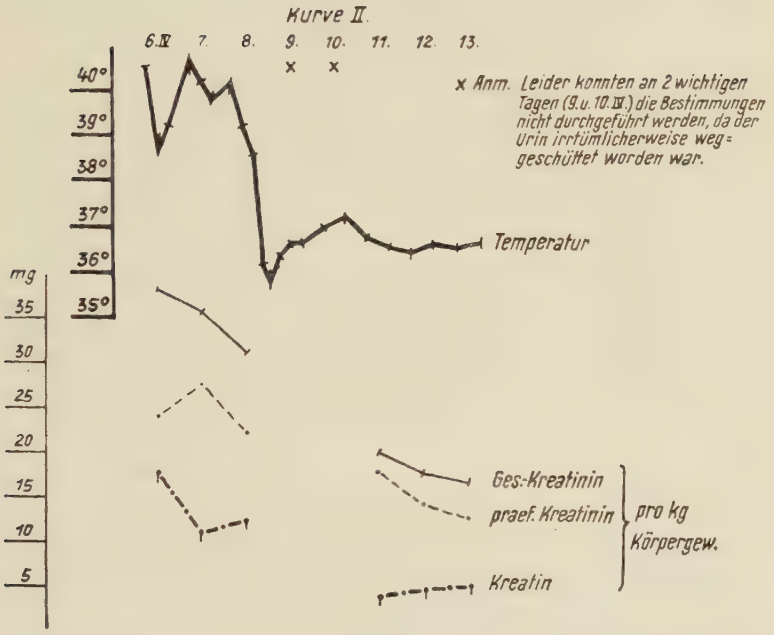
Aehnliche Verhältnisse, jedoch nicht ganz so ausgeprägt, zeigt Fall XXIII, ein Mädchen von 6 Jahren. Das Kind hatte sich bisher



gut entwickelt und wog zur Zeit der Untersuchungen durchschnittlich 17,62 kg. 4 Tage vor der Einlieferung traten plötzlich Uebelkeit, Erbrechen und hohes Fieber auf. Das Kind war sehr elend und klagte über Leibschmerzen. Bei der Aufnahme machte es einen schwerkranken Eindruck und zeigte beschleunigte Atmung, Nasenflügelatmen, Herpes labialis und Cyanose. Die Diagnose lautete auf zentrale Pneumonie links. Die Tuberkulinprobe 1:1000 und Wa.R. waren negativ. 2 Tage nach der Aufnahme hatte sich der Prozeß über die ganze linke Lunge verbreitet, der Zustand des Kindes war ein sehr schlechter. Am 3. Tag erfolgte die kritische Entfieberung. Danach trat langsam Erholung ein. Die Therapie bestand in Kampfer, Cardiazol und Freiluft.

Aus der Kurve II ist ersichtlich, wie auch in diesem Falle die Eliminierung von Kreatin und Kreatinin mit der Temperatur absinkt. Wenn auch praeformiertes Kreatinin und Kreatin nicht gleichmäßig zurückgehen, so zeigen doch die Werte für Gesamtkreatinin ein stetiges Abfallen.

Bei Fall XXIV handelte es sich um einen 12jährigen Knaben, der während der Untersuchungsperiode durchschnittlich 27,01 kg wog. Das Kind war immer schwächlich. Etwa 8 Tage vor der Aufnahme traten plötzlich leichter Schüttelfrost, hohes Fieber, Erbrechen und starke Abgeschlagenheit auf. Die Untersuchung bei der Einlieferung

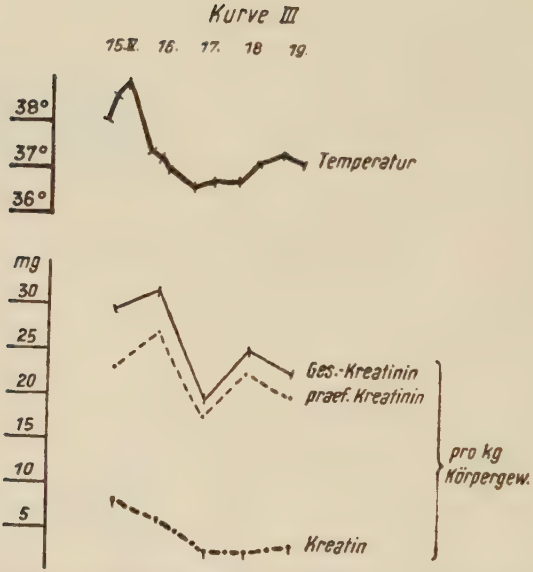


ergab eine linksseitige Unterlappenpneumonie. Die Wa.R. war negativ, die Tuberkulinprobe 1:1000 positiv. Die Therapie war dieselbe wie bei den vorigen Fällen.

Die Kurve III zeigt den Ablauf der Kreatinkörperausscheidung.

Auch hier sehen wir, wenn auch nicht so ausgesprochen wie bei den vorhergehenden Fällen, während der Fieberperiode eine erhöhte Ausscheidung von Kreatinkörpern. Die relativ nur geringe Erhöhung dieser Ausscheidung läßt sich wohl dadurch erklären, daß in diesem Fall zur Zeit der Untersuchungen die Temperatur 38,8° nicht überstieg. Der durch die positive Tuberkulinprobe angedeutete allergische Zustand des Organismus scheint dagegen den Ablauf der Kreatinkörperausscheidung in diesem Fall nicht wesentlich beeinflußt zu haben.

Die 3 letzten Fälle bestätigen die bisherige Anschauung von dem Verlauf der Kreatinkörpereliminierung während einer Fieberperiode, wie sie schon van Hoogenhuyze und Verploegh, weiterhin Leathes und neuerdings György und Lichtwitz vertraten. Unsere Untersuchungen setzten in dem günstigen Zeitpunkt kurz vor dem Fieberabfall ein. So konnten



wir sehr schön verfolgen, wie mit der Temperatur auch die Menge der ausgeschiedenen Kreatinkörper abnahm.

Die ausgesprochene Vermutung einer durch die Lysis bedingten Vermehrung der eliminierten Kreatinkörper findet dagegen keine Bestätigung. Die Resorption der bei der Lösung einer Pneumonie freiwerdenden Eiweißprodukte scheint demnach keine Einwirkung auf die Ausscheidung der Kreatinkörper zu haben.

Zusammenfassung.

An 5 ausgetragenen Säuglingen im Alter von 6—15 Monaten wurden in 51 Einzeluntersuchungen die Ausscheidungsverhältnisse von Kreatin und Kreatinin festgestellt.

Als durchschnittliche Ausscheidung pro kg Körpergewicht in 24 Stunden fanden wir für praeformiertes Kreatinin 15,5 mg, für Gesamtkreatinin 18,4 mg und für Kreatin 3,6 mg. Der Kreatininkoeffizient betrug 6,8 (im Durchschnitt) und die prozentuale Beteiligung des Kreatins am Gesamtkreatinin 18,5 %.

An 16 Frühgeborenen wurden 64 Einzeluntersuchungen ausgeführt und gefunden, daß die Kreatinausscheidung in den ersten Lebenswochen äußerst gering ist oder vollkommen fehlt, während

sie im 4. bis 7. Monat durchschnittlich 10,08 % der Gesamtkreatininausscheidung ausmacht.

Bei der Entwicklung der Frühgeborenen glauben wir der Grenze von 2500 g Körpergewicht einen nicht unbedeutenden Einfluß auf die Kreatininausscheidung zuschreiben zu müssen.

Der Kreatininkoeffizient betrug bei den Frühgeborenen je nach Alter und Gewicht 3,0 — 4,3 — 5,8 (im Durchschnitt).

Weibliche Frühgeborene scheinen weniger Kreatinkörper auszuscheiden als männliche.

Die Beobachtung von 3 an Pneumonie erkrankten Kindern ergab eine Bestätigung der bisherigen Auffassung, daß bei erhöhter Temperatur auch die Ausscheidung von Kreatinkörpern erhöht ist. Eine vermehrte Ausscheidung als Folge der Lösung und Resorption von Eiweißzerfallsprodukten wurde nicht beobachtet.

Am Schlusse meiner Ausführungen ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Oberarzt Dr. Paffrath und Herrn Dr. Schumacher für die Anregungen und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

LITERATUR.

Amberg, S. und Morrill, P.: On the excretion of creatinine in the new-born infant. Journ. of Biol. Chem. **3**, 311 (1907).

Amberg, S. und Morrill, P.: Ein Stoffwechselversuch an einem Brustkinde mit besonderer Berücksichtigung des Ammoniakkoeffizienten. Jahrb. f. Kinderheilk. **69**, 280 (1909).

Bodansky, Meyer, Edward, H., Schwab und Brindley, P.: Creatine metabolism in a case of generalized myositis fibrosa. Journ. of Biol. Chem. **85**, 307 (1929).

Bürger, M.: Beiträge zum Kreatininstoffwechsel I: Die Bedeutung des Kreatininkoeffizienten für die quantitative Bewertung der Muskulatur als Körpergewichtskomponente. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. **9**, 262 (1919).

Bürger M.: Beiträge zum Kreatininstoffwechsel II: Die Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Störungen des Muskelstoffwechsels. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. **9**, 361 (1919).

Daniels, Amy L. und Lucea M. Hejinian: Growth in infants from the standpoint of physical measurements and nitrogen metabolism I. Creatinine. Amer J. Dis. Childr. **37**, 1128 (1929).

Daniels, Amy L. und Lucea M. Hejinian: Growth in infants from the standpoint of physical measurements and nitrogen metabolism. II. Creatine. Amer. J. Dis. Childr. **38**, 499 (1929).

Denis, W. und Kramer, C.: The influence of protein intake on creatin excretion in children. Journ. of Biol. Chem. **30**, 189 (1917).

Eckstein, A. und Paffrath, H.: Bewegungsstudien bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen. Z. f. Kinderheilk. **46**, 595 (1928).

Ederer, S.: Die Kreatininausscheidung bei Säuglingen und Kindern. Monatsschr. f. Kinderheilk. **23**, 257 (1922).

Eggleton, P. und G. P.: The physiological significance of „phophagen". Journ. of Physiol. **63**, No. 2, S. 155.

Eimer, K.: Ueber den Kreatin-Kreatininstoffwechsel des gesunden und kranken Menschen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 162—165 (1930).

Fiske und Subbarow: Science (N. Y.) **65**, No. 1686, 401 (1927).

Folin, O.: Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harn. Hoppe-Seyler **41**, 223 (1904).

Funaro, R.: Ueber den Kreatiningehalt des Säuglingsharnes. Biochem. Zeitschr. **10**, 467 (1908).

Gamble und Goldschmidt: A study of creatinuria in infants. Journ. of Biol. Chem. **40**, 199 (1919).

Garot, L.: L'excretion des corps créatiniques chez le nourisson sain. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 1157 (1929).

Garot, L.: L'influence des protides exogènes sur l'excretion des corps créatiniques chez le nourisson. C. r. Soc. Biol. Paris, **101**, 1159 (1929).

Garot, L.: Créatinurie et inanition protidique chez le nourisson. C. r. Soc. Biol. Paris, **101**, 1160 (1929).

Garot, L.: Contribution à l'étude des troubles du métabolisme chimique dans la dénutrition grave du nourisson. Créatinurie et carbonurie. Rev. Franc. Pediatr. **6**, 3 u. 4 (1930).

Gottlieb und Stangassinger: Ueber die Bildung und Zersetzung des Kreatins bei der Durchblutung überlebender Organe. Hoppe-Seyler **55**, 322 (1908).

Gottlieb und Stangassinger: Ueber das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse. Hoppe-Seyler **52**, 1 (1907).

György, P.: Wachstum, Aufbau, Stoffwechsel und Ernährung des gesunden Säuglings. Handb. d. Kinderheilk. v. Pfaundler u. Schloßmann, **1**, 359. Berlin 1931.

Harding, V. und Gaebler, H.: On the constancy of the creatine-creatinine excretion in children on a high protein diet. Journ. of Biol. Chem. **54,** 579 (1922).

van Hoogenhuyze und Verploegh: Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. Hoppe-Seyler, **46,** 415 (1905).

van Hoogenhuyze und Verploegh: Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. Hoppe-Seyler **57,** 161 (1908).

Klercker, O.: Beitrag zur Kenntnis des Kreatins und Kreatinins im Stoffwechsel des Menschen. Biochem. Ztschr. **3,** 45 (1907).

Leathes, J. B.: On the excretion of nitrogen, creatinine and uric acid in fever. Journ. of Physiol. **35,** 205 (1907).

Lesné, Binet und Deffins: Physiologie normale et pathologique du nourrisson. Paris, Masson 296 pp. (1921).

Lichtwitz, L.: Klinische Chemie. 2. Aufl. Springer, Berlin 1930, S. 85.

Liebig: Zit. nach Schiff und Bálint.

Macciotta, G.: La fisiopathologia dei corpi creatinici nel bambino. (Inst. di clin.-pediatr., univ. Sassari.) Sassari: Giovanni Gallizi 1923, 388 und XXXV. S.

Magee, M. Catherine: Creatine and creatinine metabolism in Progressive Muscular Dystrophie. Report of two cases and controls. Am. Journ. Dis.-Childr. **43,** 19 (1932).

Mellanby, E.: Creatin and Creatinin. Journ. of physiol. **36,** 447 (1908).

Pekelharing und van Hoogenhuyze: Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und bei der Starre. Hoppe-Seyler **64,** 262 (1910).

Pettenkofer: Zit. nach Lichtwitz.

Pinkussen, L.: Mikromethodik. G. Thieme, Leipzig 1928.

Rougichitch, O. S.: Uric acid and creatinin in the urin of infants. Am. Journ. Dis. of Childr. **31,** 504 (1926).

Rougichitch, O. S.: The day and night creatinine and creatine in the urine of infants. Arch. of dis. in childhood **1**, No. 5, S. 289 (1926).

Rougichitch, O. S.: The creatinine coefficient in the infant. Arch. of dis. in childhood **1**, No. 6, S. 348 (1926).

Scharnin, A.: Zur Frage des Vorhandenseins von Kreatinin im Urin Neugeborener. Gynaekologija i akuscherstwo. **III**, No. 4, S. 342 (1924). Russisch.

Schiff, E. und Bálint, A.: Ueber Kreatin- und Kreatininausscheidung beim Säugling. Arch. f. Kinderheilk. **69**, 439, (1921).

Shaffer, P.: The excretion of creatinine and creatine in health and disease. Am Journ. of Physiol. **23**, 1 (1908).

Steudel, H.: Neue Untersuchungen über den Stoffwechsel normaler Säuglinge. Kli. Wo. **2**, 1908 (1926).

Thannhauser, S. J.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929.

Thompson, James T.: Creatinuria in tuberculosis I. Creatinuria in tuberculous men. J. labor. a. clin. Med. **16**, 5 (1930).

Voit: Zit. nach Harding und Gaebler.

Weber, S.: Physiologisches zur Kreatininfrage. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 93 (1908).

LEBENSLAUF.

Geboren bin ich am 9. 2. 1909 zu Berlin-Charlottenburg als Sohn des Arztes Dr. Wilhelm Ohm und seiner Ehefrau Sofie geb. Schwengers. Von Ostern 1915 bis Ostern 1927 absolvierte ich Vorschule und Gymnasialabteilung der Hindenburgschule in Düsseldorf. Nach bestandener Reifeprüfung studierte ich 4 Semester in Bonn und 1 Semester in München Medizin und legte im Herbst 1929 in Bonn die ärztliche Vorprüfung ab. Von Herbst 1929 bis Herbst 1932 absolvierte ich in Düsseldorf die klinischen Semester und bestand dort am 19. November 1932 das Medizinische Staatsexamen.